

На правах рукописи

Газизова Регина Гадельшовна

**МОЛЕКУЛЯРНО – ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН**

03.00.04 - 03 – биохимия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Казань – 2007

Работа выполнена на кафедре биохимии

ГОУВПО «Казанский государственный университет им. В.И.Ульянова-Ленина»

Научный руководитель: доктор биологических наук, профессор

Ишмухаметова Диляра Галимовна

Официальные оппоненты: академик АН РТ, доктор медицинских наук

Зубаиров Дилявер Мирзабдуллович

(профессор кафедры биохимии Казанского
государственного медицинского университета,
г.Казань)

кандидат биологических наук

Саттарова Лилия Ирековна

(врач высшей категории лаборатории иммунологии
межрегионального клинико-диагностического
центра, г. Казань)

Ведущая организация: Казанский институт биохимии и биофизики КНЦ РАН

Защита состоится «20» декабря 2007г. в 13 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.081.08 при Казанском государственном
университете по адресу: 420008, Казань, ул. Кремлевская 18, аудитория 209.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке

им. Н.И. Лобачевского Казанского государственного университета

Автореферат разослан « 19 » ноября 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор биологических наук

Абрамова З.И.

*Посвящается памяти моему
научному руководителю,
безвременно ушедшему из жизни,
Аскаровой Альфии Наримановны*

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Гипертоническая болезнь является главным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и причиной высокой смертности среди лиц среднего и пожилого возраста во всем мире (Kannel, 1986; Шальнова, 2002; Kearney, 2004). Гипертония – это мультифакторное заболевание, развивающееся как нарушение процессов адаптации человека к условиям окружающей среды при наличии генетически предопределенных поломок механизмов регуляции артериального давления (Гогин, 2007). Сложность генетического анализа такого гетерогенного заболевания, каким является гипертоническая болезнь, заключается в большом количестве потенциальных генов-кандидатов, способных участвовать в формировании «генной сети» наследственной предрасположенности (Баранов, 2001; Бочков, 2002). К настоящему времени известно около 150 генов (OMIM, 2007), продукты которых могут прямо или косвенно участвовать в сложном патогенезе гипертонической болезни: это, прежде всего, компоненты ренин-ангиотензиновой системы; метаболизма липидов; продукты, обеспечивающие поддержание сосудистого тонуса и структуры сосудов и многие другие. Однако в случае заболеваний, относящихся к категории мультифакторных, проявление генетического полиморфизма в значительной мере зависит от её генофонда и условий жизни каждой конкретной популяции (Максимов, 2007). Этим и объясняется противоречивость имеющихся в литературе данных по ассоциации полиморфных ДНК-локусов потенциальных генов-кандидатов с риском развития гипертонической болезни.

В последние годы ведутся активные исследования по выявлению ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с риском развития гипертонической болезни у населения Российской Федерации. Генетические маркеры предрасположенности установлены для популяций Республики Башкортостан (Мустафина и др., 2001, 2004), некоторых народов Сибири

(Косянкова, 1999; Карпов, 2004), общей популяции московского региона (Чистяков, 1998, 1999; Бражник, 2003), якутов (Милосердова, 2001) и т.д.

В Республике Татарстан подобные исследования ранее не проводились. В связи с этим, особенно актуальным представляется выявление молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к гипертонической болезни в популяциях русских и татар РТ, на основании комплексной оценки связи показателей метаболизма липидов и уровня артериального давления с распределением полиморфных маркеров генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель и задачи исследования

Целью настоящей работы явилось выявление ассоциации полиморфных маркеров генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний с риском развития гипертонической болезни у двух популяций, русских и татар Республики Татарстан.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать распределение частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний: *T174M*, *M235T*, *A-20C* гена ангиотензиногена, *A2350G* гена ангиотензин-превращающего фермента, *e2e3e4* гена аполипопротеина E, *HindIII*-рестрикционного полиморфизма гена липопротеинлипазы, *Gln192Arg* гена параоксоназы I, *eNOS4a/4b* гена эндотелиальной синтазы окиси азота при гипертонической болезни и у здоровых лиц.
2. Провести анализ ассоциации исследуемых полиморфных маркеров с уровнем артериального давления и показателями метаболизма липидов.
3. Оценить связь исследуемых полиморфных маркеров с возрастом манифестации гипертонической болезни.

Научная новизна

Исследована наследственная предрасположенность к гипертонической болезни по восьми полиморфным локусам генов ренин-ангиотензиновой системы (ангиотензиноген и ангиотензин-превращающий фермент), метаболизма липидов

(аполипопротеин Е, липопротеинлипаза, параоксоназа I) и эндотелиальной синтазы окиси азота у представителей двух этнических групп Республики Татарстан: русских и татар.

Проведен анализ ассоциации риска развития гипертонической болезни с ранее не исследованными в популяциях России полиморфными маркерами А-20С гена ангиотензиногена и А2350G гена ангиотензин-превращающего фермента.

Маркерами предрасположенности к гипертонической болезни населения Республики Татарстан в популяции русских являются сочетания аллелей 174М-235Т-(-20С) и Т174-235Т-(-20С) полиморфных локусов Т174М, М235Т, А-20С гена ангиотензиногена, причем наличие данных аллелей способствует более раннему (до 45 лет) проявлению заболевания; в популяции татар с повышенным риском развития гипертонии ассоциирован полиморфизм е2е3е4 гена аполипопротеина Е.

Повышенный уровень содержания липидов в сыворотке крови (общего холестерина и β-липопротеинов) при гипертонической болезни ассоциирован с полиморфными маркерами Т174М, М235Т гена ангиотензиногена, е2е3е4 гена аполипопротеина Е, Gln192Arg гена параоксоназы I, гена липопротеинлипазы в популяции русских; eNOS4a/4b гена эндотелиальной синтазы окиси азота и Hind III – полиморфизмом у представителей этнической группы татар.

Практическая значимость

По результатам исследования получены данные, которые могут служить основой для формирования групп повышенного риска гипертонической болезни и разработки дифференцированных программ первичной и вторичной профилактики заболевания у конкретного человека с учетом данных генотипирования в популяциях русских и татар Республики Татарстан.

Материалы исследования представляют интерес в области генетики популяций, биохимии и медицине и могут быть использованы в учебном процессе на биологических и медицинских факультетах.

Положения, выносимые на защиту:

1. Диагностическими маркерами генетической предрасположенности к гипертонической болезни с ранней манифестацией заболевания в популяции русских является полиморфизм гена AGT, в популяции татар – полиморфизм гена APOE.
2. Повышенный уровень общего холестерина и β -липопротеидов в сыворотке крови ассоциирован в популяции русских с полиморфизмом генов AGT, APOE, LPL, PON, в популяции татар с полиморфизмом генов LPL, NOS3.

Апробация работы

Основные результаты исследований докладывались на международной научно-практической конференции «Современная техника и технологии в медицине и биологии» (Новочеркасск, 2001); II Российской конференции молодых ученых «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (Москва, 2001); II Всероссийской конференции «Профилактическая кардиология» (Саратов, 2002); Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2002); научно-практической конференции «Пути снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний» (Москва, 2003); 6-8 школах-конференциях молодых ученых «Биология – наука XXI века» (Пушино, 2002-2004); Международной научной конференции «Новая геометрия природы» (Казань, 2003); IX Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2004); научно – практической конференции «Постгеномная эра в биологии и проблемы биотехнологии» (Казань, 2004); международной конференции «Human Genome Meeting HGM2005» (Kyoto, Japan, 2005), а также на ежегодных итоговых научных конференциях Казанского государственного университета в 2001-2005 гг.

Публикации. Опубликовано 29 работ, из них по теме диссертации 22.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, их обсуждения, заключения, выводов, списка

литературы и приложения. Работа изложена на 170 страницах машинописного текста, содержит 37 рисунков и 38 таблиц. Список использованной литературы включает 243 источника, из них 176 иностранных.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объекты исследования. Материалом для исследования служили образцы ДНК 280 представителей двух этнических групп Республики Татарстан: русских и татар. Этническую принадлежность выясняли путем индивидуального анкетирования, учитывая данные до третьего поколения.

Группа пациентов с гипертонической болезнью («ГБ+»), состоящая из 155 человек, сформирована на базе кардиологического отделения больницы скорой медицинской помощи г. Казани, с учетом места рождения, национальности, пола, возраста, антропометрических данных (рост, масса тела), показателей углеводного и липидного обменов, анамнестических данных на ближайших кровных родственников. Группа популяционного контроля («ГБ-») включала 125 человек, куда вошли пациенты травматологического и хирургического отделений того же стационара без признаков ГБ, сахарного диабета и других системных заболеваний (табл. 1).

Таблица 1. Общая характеристика больных гипертонической болезнью («ГБ+») и лиц группы сравнения («ГБ-») в этнических группах русских и татар

Показатель (M±SD*)	ГБ +		ГБ -	
	Русские n=86	Татары n=64	Русские n=50	Татары n=75
Возраст, годы	56,8±10,17	54,4±12,8	63,8±12,66	62,6±10,66
Возраст манифестации ГБ, годы	36,8±10,8	41,0±12,0	-	-
САД, мм рт ст	149,3±14,6	147,2±19,8	139,3±13,6	142,0±11,0
ДАД, мм рт ст	89,9±9,9	90,4±12,5	86,1±8,35	87,3±9,26
Общий холестерин, ммоль/л	5,11±1,0	5,22±0,91	3,99±0,43	4,58±0,46
β-липопротеины, г/л	4,55±1,42	4,9±1,48	3,08±0,24	3,32±0,31
Глюкоза, ммоль	5,87±1,58	5,85±1,84	4,56±0,36	4,38±0,45
ИМТ, кг/м ²	27,8±4,82	28,65±7,68	23,2±2,61	26,0±2,8
Пол, м/ж	35/51	35/29	25/25	39/36
Наследственная отягощенность, %	62,2 %	60,3 %	нет данных	нет данных
Наличие ИБС, %	78,8 %	75,4 %	нет данных	нет данных

Методы исследования. ДНК выделяли из периферической крови стандартным методом фенол/хлороформной экстракции (Маниатис с соавт., 1984). Анализ полиморфных маркеров T174M, A-20C гена ангиотензиногена (AGT), A2350G гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE), e2e3e4 гена аполипопротеина E (APOE), HindIII–рестрикционного полиморфизма гена липопротеинлипазы (LPL), Gln192Arg гена параоксоназы-1 (PON I) осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом (Чистяков и др., 1999; Ishigami et al., 1997; Villard et al., 1996; Nixson et al., 1990 ; Ahn et al., 1993; Humbert et al., 1993) Для оценки генетического полиморфизма маркеров M235T гена AGT и eNOS4a/b гена эндотелиальной синтазы окиси азота (NOS3) использовали локус-специфичные олигонуклеотиды (Pavlovic et al., 1999; Wang et al., 1996). Разделение продуктов амплификации и рестрикции проводили методом электрофореза в ПААГ с последующей окраской гелей нитратом серебра (Budowle B., 1991).

Статистическая обработка полученных данных. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2000 и пакета статистических программ "SPSS-14.0". Соответствие полученных распределений частот аллелей и генотипов теоретически ожидаемым оценивали с помощью критерия χ^2 . Для ситуаций с малыми ожидаемыми численностями использовали модификацию критерия χ^2 с вычислением величины d .

Достоверность различий частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных маркеров оценивали с использованием точного двустороннего критерия Фишера и 95% доверительного интервала (ДИ) для генерального значения частоты, который вычисляли на основе точной формулы с использованием F -распределения (Животовский, 1991).

Силу ассоциации выражали в значениях относительного риска, рассчитанного как отношение шансов (ОШ), приводя 95% доверительный интервал для отношения шансов (95% ДИ_{ОШ}) (Bland, Altman, 2000). При ОШ=1 нет ассоциации, ОШ>1- положительная ассоциация, при ОШ<1 –

отрицательная ассоциация. В качестве статистически значимых ассоциаций рассматривали те, для которых доверительный интервал не включал 1.

Для сравнения таких показателей, как уровень артериального давления, общий холестерин, β -липопротеины, глюкоза, а также возраст пациента и возраст манифестации гипертонической болезни у носителей разных генотипов применяли непараметрический тест Манна-Уитни для двух независимых выборок (Акберова, 2004). Во всех процедурах статистического анализа достоверными считали различия на уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ассоциация полиморфных маркеров с риском развития гипертонической болезни

Гены ренин-ангиотензиновой системы. Продукты генов ангиотензиногена (AGT) и ангиотензин-превращающего фермента (ACE) являются ключевыми компонентами ренин-ангиотензиновой системы, которая контролирует уровень артериального давления. Нами изучены три полиморфных маркера гена AGT, два из которых находятся в кодирующей части гена (T174M и M235T, 2 экзон) и один (A-20C) – в промоторной части. В гене ACE исследован структурный полиморфизм A2350G в 17 экзоне.

Согласно результатам анализа, по всем изученным полиморфным локусам генов AGT и ACE наблюдаемое распределение частот генотипов в обеих этнических группах соответствует теоретически ожидаемому ($\chi^2 = 0,0062-2,00$; $p=0,150-0,94$). Однако, по полиморфизму M235T гена AGT в группе больных в обеих популяциях наблюдается тенденция к увеличению числа гетерозигот ($\chi^2 = 3,81$; $P = 0,052$).

Между популяциями русских и татар в группе больных ГБ наблюдаются различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов по полиморфным маркерам T174M, M235T и A-20C. У русских по сравнению с татарами показано увеличение доли аллеля M (15,7% и 8,9% соответственно, $P=0,05$) и генотипа TM (26,7% и 14,5%, $P=0,104$) полиморфизма T174M; аллеля T (54,7%

и 40,3%, $P=0,018$) и генотипа ТТ (26,7% и 9,7%, $P=0,011$) полиморфизма М235Т, аллеля С (24,1% и 10,3%, $P=0,0023$) и генотипа АС (36,5% и 17,5%, $P=0,0159$) полиморфизма А-20С. По полиморфному локусу А2350G гена ACE различия в распределении частот аллелей и генотипов между русским и татарами носили случайный характер.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов AGT и ACE с риском развития ГБ (табл. 2) показал, что маркером повышенного риска у русских является аллель С (ОШ=2,5, ДИОШ 1,22-5,15) и генотип АС (ОШ=2,55, ДИОШ 1,09-5,94) полиморфизма А-20С гена AGT, пониженного риска – аллель А (ОШ=0,39, ДИОШ 0,19-0,81) и генотип АА (ОШ=0,34, ДИОШ 0,15-0,79).

Таблица 2. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов (%) полиморфных маркеров генов AGT и ACE в группах больных ГБ («ГБ+») и здоровых лиц («ГБ-») среди русских и татар

Аллели Генотипы	Русские				Татары			
	ГБ+	ГБ-	Р	ОШ	ГБ+	ГБ-	Р	ОШ
<i>Полиморфизм T174M гена AGT</i>								
Т	84,30	91,67	0,092	-	91,13	87,12	0,324	-
М	15,70	8,33		-	8,87	12,88		-
ТТ	70,93	83,33	0,143	-	83,87	75,76	0,279	-
ТМ	26,74	16,67	0,206	-	14,52	22,73	0,264	-
ММ	2,33	0	0,530	-	1,61	1,52	1,000	-
<i>Полиморфизм M235T гена AGT</i>								
М	45,35	56,00	0,102	-	59,68	56,76	0,711	-
Т	54,65	44,00		-	40,32	43,24		-
ММ	17,44	32,00	0,058	-	29,03	27,03	0,849	-
МТ	55,81	48,00	0,476	-	61,29	59,46	0,861	-
ТТ	26,74	20,00	0,413	-	9,68	13,51	0,597	-
<i>Полиморфизм A-20C гена AGT</i>								
А	75,88	88,78	0,010	0,39	89,68	86,76	0,566	-
С	24,12	11,22		2,51	10,32	13,24		-
АА	57,65	79,59	0,013	0,34	80,95	76,47	0,670	-
АС	36,47	18,37	0,031	2,55	17,46	20,59	0,664	-
СС	5,88	2,04	0,414		1,59	2,94	1	-
<i>Полиморфизм A2350G гена ACE</i>								
А	42,68	54,17	0,152	-	35,59	42,62	0,291	-
Г	57,32	47,83		-	64,41	57,38		-
АА	20,73	23,91	0,663	-	10,17	13,11	0,777	-
АГ	43,90	56,52	0,199	-	50,85	59,02	0,463	-
ГГ	35,37	19,57	0,07	-	38,98	27,87	0,246	-

По остальным полиморфным локусам не наблюдается значимых различий между больными ГБ и здоровыми лицами, как в популяции русских, так и у татар.

При рассмотрении сочетаний аллелей полиморфных маркеров гена AGT у русских выявлены гаплотипы повышенного риска развития ГБ, при этом самый высокий риск наблюдается при одновременном присутствии всех трех T174M-235T-(-20)C (ОШ=3,20, ДИ_{ОШ} 1,47-6,80) и двух T174-235T-(-20)C (ОШ=2,09, ДИ_{ОШ} 1,19-3,68) мутантных аллелей (рис. 1).

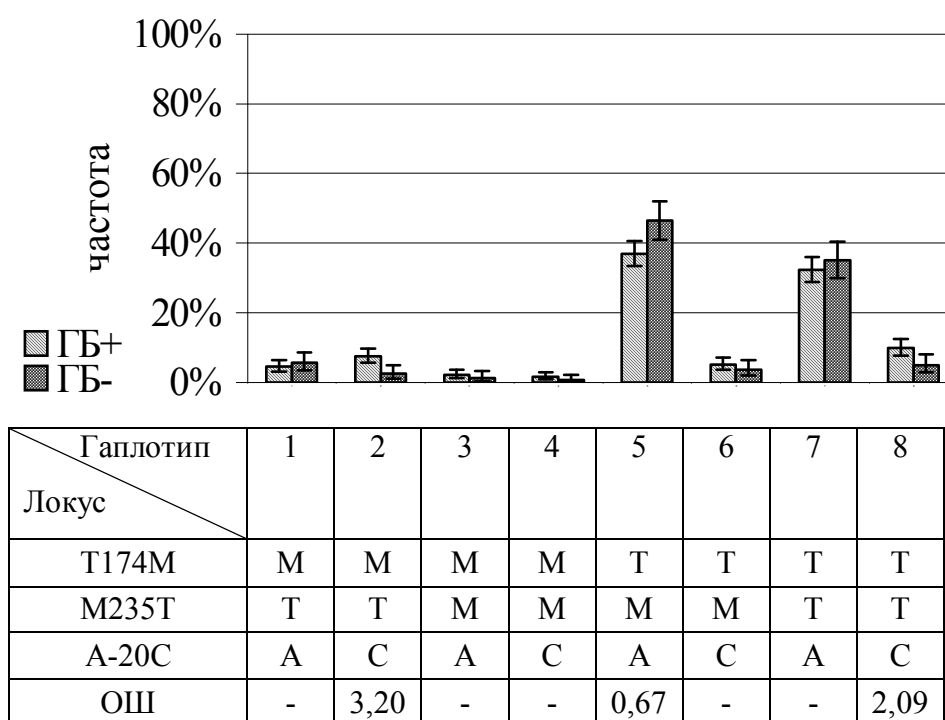


Рис. 1. Распределение частот гаплотипов гена AGT в русской этнической группе среди больных ГБ («ГБ+») и лиц группы контроля («ГБ-»).

Таким образом, ассоциация полиморфизма гена AGT с гипертонической болезнью обнаружена только в популяции русских, при этом основной вклад в риск развития заболевания обусловлен наличием мутации в промоторной части гена, т.к. данная нуклеотидная замена приводит к увеличению уровня экспрессии гена и, соответственно, продукта данного гена ангиотензиногена (Ishigami et al., 1997; Zhao et al., 1999). Поэтому, обнаруженные в других популяциях ассоциации ГБ с полиморфными вариантами T174M (Чистяков и др., 1999; Косянкова и др., 2000; Мустафина и др., 2001) и M235T (Fornage et

al., 1995; Kunz et al., 1997) гена AGT, возможно, обусловлено влиянием именно полиморфизма A-20C, данные по которому пока отсутствуют для других популяций РФ.

Отсутствие ассоциации полиморфизма A2350G гена ACE с риском развития ГБ показано для обеих изученных популяций Республики Татарстан, и хотя в группах больных по сравнению со здоровыми лицами наблюдается повышение частоты мутантного аллеля G (табл. 2), различия не являются статистически значимыми ($P=0,152$ у русских; $P=0,291$ у татар). Однако показана ассоциация аллеля G данного полиморфизма с высоким уровнем ангиотензин-превращающего фермента в некоторых популяциях мира (Villard et al., 1996; Zhu et al., 2001; McKenzie et al., 2001; Mahmood et al., 2003), а также у населения г.Томска в группе больных ГБ, имевших выраженное проявление гипертрофии левого желудочка (Карпов и др., 2004).

Гены метаболизма липидов. Согласно данным литературы, дислиппротеинемии являются метаболическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ГБ (Климов и др., 1999; Органов и др., 2002). В связи с этим, нами исследован вклад полиморфных маркеров генов метаболизма липидов: e2e3e4 гена аполипопротеина E (APOE), Hind III-рестрикционный полиморфизм гена липопротеинлипазы (LPL), Gln192Arg параоксоназы I (PON I) в риск развития ГБ.

Также как и в случае полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы, наблюдаемое распределение частот генотипов по изученным маркерам генов метаболизма липидов в обеих этнических группах соответствует теоретически ожидаемому ($\chi^2=0,009-2,16$, при $p=0,150-0,940$; в случае полиморфизма e2e3e4 гена APOE величина G не превышала критического значения $\chi^2_{0,05}$: $G=2,09$, $\chi^2_{0,05}=6,458$ для татар; $G=0,349$, $\chi^2_{0,05}=7,064$ для русских).

По распределению частот аллелей и генотипов между популяциями русских и татар статистически значимые различия отмечены только для полиморфного маркера e2e3e4 гена APOE в группе здоровых лиц: у татар

аллель e3 и генотип e3e3 встречались чаще, чем у русских (для аллеля 88% и 77% соответственно, $P=0,022$; для генотипа 79% и 58%, $P=0,015$).

Согласно результатам сравнительного анализа полиморфных локусов генов APOE, LPL, PON I в группах больных ГБ и здоровых лиц, в популяции русских показано отсутствие ассоциации данных локусов с повышенным риском развития ГБ, тогда как в популяции татар полиморфизм e2e3e4 гена APOE является маркером генетической предрасположенности к гипертонической болезни (табл. 3). При этом, маркером повышенного риска является аллель e4 ($ОШ=2,79$, $ДИ_{ОШ}$ 1,20-6,48) и генотип e3e4 ($ОШ=2,58$, $ДИ_{ОШ}$ 1,00-6,67), а пониженного риска - аллель e3 ($ОШ=0,48$, $ДИ_{ОШ}$ 0,24-0,93) и генотип e3e3 ($ОШ=0,42$, $ДИ_{ОШ}$ 0,19-0,92).

Таблица 3. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов (%) полиморфных маркеров генов APOE, LPL, PON I в группах больных ГБ («ГБ+») и здоровых лиц («ГБ-») среди русских и татар

Аллели Генотипы	Русские				Татары			
	ГБ+	ГБ-	Р	ОШ	ГБ+	ГБ-	Р	ОШ
<i>Полиморфизм e2e3e4 гена APOE</i>								
e2	8,11	10	0,652	-	6,03	5,48	1	-
e3	81,08	77	0,522	-	78,45	88,36	0,041	0,48
e4	10,81	13	0,687	-	15,52	6,16	0,022	2,79
e2e2	1,35	0	1	-	0	1,37	1	-
e2e3	12,16	16	0,599	-	8,62	6,85	0,749	-
e2e4	1,35	4	0,564	-	3,45	1,37	0,583	-
e3e3	66,22	58	0,448	-	62,07	79,45	0,032	0,42
e3e4	17,57	22	0,644	-	24,14	10,96	0,059	2,58
e4e4	1,35	0	1	-	1,72	0	0,442	-
<i>HindIII ДНК-полиморфизма гена LPL</i>								
H+	72,50	63,54	0,162	-	69,83	63,79	0,402	-
H-	27,50	36,46		-	30,17	36,21		-
H+H+	50	35,42	0,141	-	44,83	36,21	0,449	-
H+H-	45	56,25	0,273	-	50,00	55,17	0,710	-
H-H-	5	8,33	0,472	-	5,17	8,62	0,716	-
<i>Полиморфизм Gln192Arg гена PON I</i>								
A	71,51	78	0,255	-	68,85	74,67	0,341	-
B	28,49	22		-	31,15	25,33		-
AA	51,16	60	0,373	-	47,54	52,00	0,730	-
AB	40,71	36	0,715	-	42,62	45,33	0,862	-
BB	8,14	4	0,485	-	9,84	2,67	0,139	-

В основе ассоциации полиморфного маркера $\epsilon 2\epsilon 3\epsilon 4$ гена APOE с риском развития ГБ у татар может лежать как непосредственный физиологический эффект самого маркера, так и его сцепление с локусом, который действительно может участвовать в детерминации ГБ. Так как полиморфизм $\epsilon 2\epsilon 3\epsilon 4$ гена APOE связан с однонуклеотидными заменами, приводящими к изменению в рецептор-связывающем домене аполипопротеина E и, соответственно, сродства к различным липидам (Weisgraber, 1994), возникающие нарушения в метаболизме липидов у татар играют важную роль в развитии гипертонической болезни. Предрасполагающая роль аллеля $\epsilon 4$ в развитии ГБ и повышении уровня липидов показана и для некоторых популяций Индии (Bhavani et al., 2005); в популяции турков носители данного аллеля имели более выраженное проявление заболевания в виде гипертрофии левого желудочка, расширения левого предсердия, ретинопатии (Yilmaz et al., 2001). Отсутствие ассоциации полиморфного маркера $\epsilon 2\epsilon 3\epsilon 4$ гена APOE показано для мужчин, представителей этнической группы русских Республики Башкортостан (Мустафиной О.Е, 2004). Вероятно, у русских роль данного полиморфизма в риске развития гипертонии не столь существенна по сравнению с формированием наследственной предрасположенности к другим сердечно-сосудистым заболеваниям, таким как атеросклероз и инфаркт миокарда (Виноградова, 2006; Мустафина и др., 2002; Воевода и др., 2006).

Исследования связи полиморфизма другого гена, вовлеченного в метаболизм липидов (липопротеинлипаза, LPL) с риском развития ГБ носят противоречивый характер (Sass et al., 2000; Clee et al., 2001; Biao et al., 2004; Tu X et al., 2005). В основном, данный ген рассматривается в качестве кандидата при возникновении дислипопротеинемий. Отсутствие ассоциации с наследственной предрасположенностью к ГБ, аналогично нашим исследованиям, показано и для популяции татар Республики Башкортостан, у русских данный полиморфизм ассоциировался с риском развития гипертонии только при ее сочетании с ожирением и гипертрофией левого желудочка (Мустафина, 2004).

Изучение роли полиморфизма гена параоксоназы-1 (PON1) в наследственной предрасположенности к ГБ вызвано тем обстоятельством, что пониженная каталитическая активность данного фермента приводит к усиленному перекисному окислению липидов, которые, в свою очередь, находясь во фракции ЛПНП, оказывают повреждающее действие на сосудистую стенку (Ярема и др. 1991; Uzun et al., 2004). Большинство работ по оценке вклада полиморфизма Gln192Arg гена PON1 в риск развития ССЗ показали ассоциацию аллеля 192Arg (аллель А) с риском развития ИБС (Bonafe et al. , 2002; Мустафина и др., 2004), ИМ (Пчелина и др., 2003), атеросклероза (Durrington et al., 2001). Исследования связи данного полиморфизма с риском развития именно гипертонической болезни единичны: ассоциацию данного полиморфизма с гипертонией наблюдали среди русских мужчин Республики Башкортостан (Мустафина О.Е., 2004), тогда ее отсутствие показано для популяции венгров (Barath et al., 2006).

Ген эндотелиальной синтазы окиси азота. Под действием фермента эндотелиальной синтазы окиси азота (NOS3) из аминокислоты L-аргинина образуется мощный сосудорасширяющий фактор – окись азота (NO). Его действие связано с механизмами защиты сосудистой стенки от повреждений, которые могут образовываться в результате адгезии и агрегации тромбоцитов. В данной работе исследована ассоциация полиморфизма минисателлита eNOS4a/b, находящегося в 4 интроне гена NOS3, с риском развития ГБ в популяциях Республики Татарстан.

Наблюдаемое распределение частот встречаемости генотипов по полиморфизму минисателлита eNOS4a/b гена NOS3 у больных ГБ и здоровых лиц, как среди русских, так и татар, соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,022-0,301$, при $p=0,58-0,87$).

Результаты сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов данного полиморфизма показали отсутствие его ассоциации с повышенным риском развития ГБ в обеих изучаемых популяциях (табл. 4).

Таблица 4. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов (%) полиморфного минисателлита eNOS4a/b гена NOS3 в группах больных ГБ («ГБ+») и здоровых лиц («ГБ-») среди русских и татар

Аллели Генотипы	Русские				Татары			
	ГБ+	ГБ-	Р	ОШ	ГБ+	ГБ-	Р	ОШ
4a	18,6	17,3	0,870	-	11,9	11,9	1	-
4b	81,4	82,6		-	88,1	88,1		-
4a/a	2,3	4,1	0,621	-	0	1,6	1	-
4a/b	32,5	26,5	0,560	-	23,8	20,6	0,830	-
4b/b	65,1	69,4	0,700	-	76,2	77,8	1	-

Отсутствие связи данного полиморфизма с наследственной предрасположенностью к ГБ показано для популяций Северо-Западного региона и московской области (Яковлева и др., 2005; Косянкова и др., 2003; Котовская и др., 2002), у населения Японии и Австралии (Miyamoto et al., 1998; Benjafield et al., 2000). Однако в популяции русских Республики Башкортостан у мужчин показана диагностическая значимость данного полиморфизма: носители гетерозиготного генотипа 4a/b имеют повышенный риск развития гипертонической болезни в возрасте до 40 лет (Мустафина, 2001).

Анализ связи полиморфных маркеров с клиническими и биохимическими факторами гипертонической болезни

Ассоциация с уровнем артериального давления. Для выяснения непосредственного влияния полиморфизма изученных генов (AGT, ACE, APOE, LPL, PON1, NOS3) на показатель систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления при гипертонической болезни, в группах больных провели оценку среднего уровня показателей САД и ДАД среди носителей разных генотипов изучаемых полиморфных маркеров. Согласно полученным данным, в популяции русских средний уровень САД и ДАД был несколько выше среди носителей генотипов ТТ (Т174М), МТ (М235Т), АА (А-20С) гена AGT, АА (А2350G) гена ACE, e3e4 (e2e3e4) гена APOE, Н+Н+ (Hind III-полиморфизм) гена LPL, АВ (Gln192Arg) гена PON I; в популяции татар повышение артериального давления было отмечено у носителей генотипов ТТ (Т174М), МТ (М235Т) гена AGT, АА (А2350G) гена

ACE, e3e4 (e2e3e4) гена APOE, H+H+ (Hind III-полиморфизм) гена LPL. Однако при попарном сравнении генотипов в непараметрическом тесте Манна-Уитни данные различия не достоверны ($p>0,05$) (табл. 5).

Таблица 5. Значимость различий по тесту Манна-Уитни среднего уровня показателя артериального давления (САД и ДАД) среди носителей разных генотипов в этнических группах русских и татар

Ген, полиморфизм	Генотипы	САД		ДАД	
		Русские	Татары	Русские	Татары
AGT, T174M	TT TM + MM	0,778	0,757	0,342	0,192
AGT, M235T	MM MT TT	0,099* 0,425**	0,535* 0,667**	0,501* 1,00**	0,066* 0,688**
AGT, A-20C	AA AC + CC	0,139	0,877	0,607	0,828
ACE, A2350G	AA AG GG	0,495* 0,814**	0,255* 0,099**	0,815* 0,432**	0,342* 0,108**
APOE, e2e3e4	e3e3 e2e3 e3e4	0,966* 0,146**	0,834* 0,674**	0,809* 0,172**	0,550* 0,209**
LPL, Hind III	H+H+ H+H- + H-H-	0,092	0,431	0,413	0,26
PON I, Gln192Arg	AA AB BB	0,760* 0,933**	0,143* 0,428**	0,764* 0,346**	0,526* 0,379**
NOS3 eNOS4a/b	4b/b 4a/b + 4a/a	0,559	0,881	0,149	0,796

*- значимость различий между носителями генотипов MM и MT (AA и AG; e3e3 и e2e3; AA и AB); **- значимость различий между носителями генотипов MM и TT (AA и GG; e3e3 и e3e4; AA и BB)

При разделении группы больных ГБ по уровню САД (<160 и >160 мм рт. ст.) и ДАД (<90 и >90 мм рт.ст.) также не было выявлено достоверных различий. В популяции русских, имеющих уровень САД >160 мм рт.ст. с частоты встречаемости генотипов TM полиморфизма T174M, MT (M235T), AA (A-20C) гена AGT; гомозигот AA и GG полиморфизма A2350G гена ACE; аллеля e4 и генотипа e3e4 полиморфизма e2e3e4 гена APOE; гомозиготного генотипа H+H+ гена LPL; гетерозигот AB полиморфизма Gln192Arg гена PON1, а также гетерозигот 4 a/b минисателлита eNOS, превышали таковые в

группе больных, имеющих показатели САД <160 мм рт.ст. Однако данные различия не достигали статистической значимости ($P>0,05$).

В популяции татар частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена AGT практически не различались в подгруппах больных, разделенных по уровню САД. По полиморфизму A2350G было отмечено преобладание гомозиготного генотипа AA в группе больных с САД >160 мм рт.ст., хотя данные различия носят случайный характер ($P>0,05$). Различия в распределении частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов метаболизма липидов и гена NOS3 между двумя подгруппами больных, разделенных по уровню САД, также отсутствовали.

Аналогичную ситуацию наблюдали и при анализе распределения частот аллелей и генотипов в группах больных, разделенных по уровню ДАД: обнаруживаемые различия недостоверны ($p>0,05$).

Таким образом, полиморфизм генов AGT, ACE, APOE, LPL, NOS3 не оказывает непосредственного влияния на основное клиническое проявление ГБ – повышение уровня артериального давления в популяциях русских и татар Республики Татарстан. Отсутствие связи исследованных полиморфных маркеров с повышением АД при ГБ отмечено также в работах Горбуновой (2003) при выявлении генетической предрасположенности к гипертонии у жителей г.Санкт-Петербург. Скорее всего, это связано с тем, что регуляция АД является многокомпонентной системой, и продукты изученных в данной работе генов не являются единственными участниками такого сложного процесса, как поддержание уровня артериального давления.

Ассоциация с уровнем общего холестерина и β -липопротеинов. Анализ ассоциации полиморфных маркеров изученных генов ренин-ангиотензиновой системы, метаболизма липидов и эндотелиальной NO-синтазы с уровнем общего холестерина (ОХЛ) и β -липопротеинов (β -ЛП) проведен в группах больных ГБ, разделенных на подгруппы с повышенными и нормальными показателями липидного спектра (ОХЛ $<5,2$ и $>5,2$ ммоль/л и β -ЛП $<3,8$ и $>3,8$ г/л).

Достоверные различия в распределении частот аллелей и генотипов между подгруппами больных ГБ, имеющих ОХЛ <5,2 и >5,2 ммоль/л, наблюдались по полиморфизму e2e3e4 гена APOE у русских и Hind III - полиморфизму гена LPL и eNOS4a/b гена NOS3 у татар (рис.2).

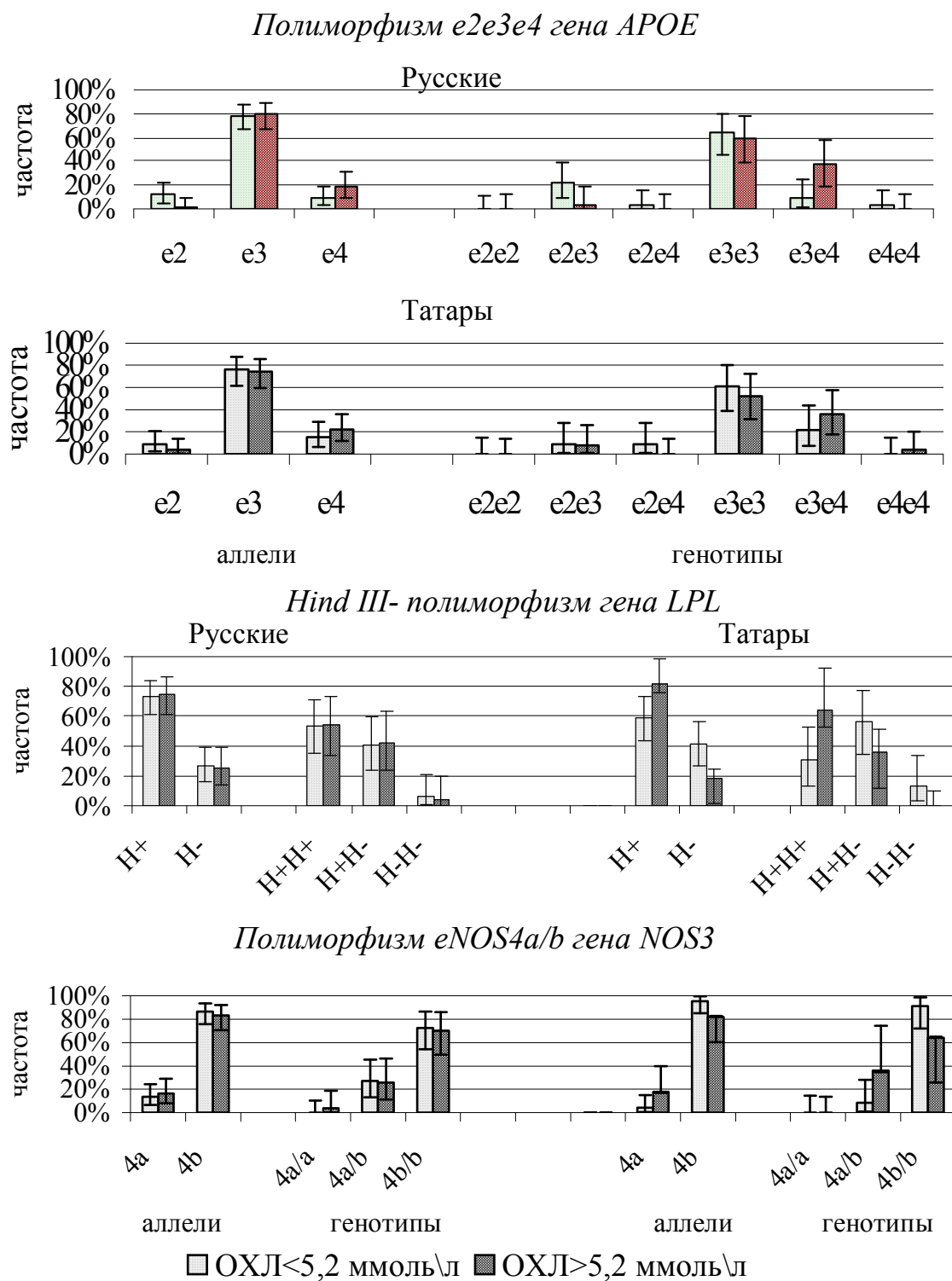


Рис. 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов APOE, LPL, NOS3 у больных ГБ в зависимости от уровня общего холестерина в популяциях русских и татар.

В популяции русских у больных ГБ повышенный уровень ОХЛ ($>5,2$ ммоль/л) ассоциировался с генотипом $\epsilon 3\epsilon 4$ гена APOE (ОШ=5,22, ДИ_{ОШ} 1,36-20,04); в популяции татар – с аллелем Н⁺ (ОШ=3,09, ДИ_{ОШ} 1,22-7,84) и генотипом Н⁺Н⁺ (ОШ=3,74, ДИ_{ОШ} 1,15-12,10) гена LPL и генотипом 4a/b (ОШ=4,95, ДИ_{ОШ} 1,06-22,93) гена NOS3.

Ассоциация полиморфных маркеров с увеличением содержания β -липопротеинов ($>3,8$ г/л) при гипертонической болезни выявлена только в популяции русских. При этом, повышенный уровень β -липопротеинов в сыворотке крови наблюдается у носителей генотипов ТМ полиморфизма Т174М (ОШ=5,44, ДИ_{ОШ} 1,10-26,75) и ТТ полиморфного локуса М235Т гена AGT (ОШ=5,44, ДИ_{ОШ} 1,10-26,75), гомозигот Н⁺Н⁺ HindIII-рестрикционного полиморфизма гена LPL (ОШ=3,33, ДИ_{ОШ} 1,03-10,73) и гетерозигот АВ полиморфного маркера Gln192Arg гена PON I (ОШ=7,34, ДИ_{ОШ} 1,49-39,90). В популяции татар гомозиготы АА по нормальному аллелю А полиморфного маркера А2350G гена ACE и ММ полиморфного маркера М235Т гена AGT встречаются с большей частотой в подгруппе больных ГБ с нормальными показателями уровня β -липопротеинов и, таким образом, носят протективный характер в отношении повышения содержания β -липопротеинов при гипертонической болезни (ОШ=0,11, ДИ_{ОШ} 0,01-0,75; ОШ=0,20, ДИ_{ОШ} 0,04-0,83, соответственно), тогда как для носителей мутантного аллеля G полиморфизма А2350G гена ACE показан высокий риск (ОШ=2,63, ДИ_{ОШ} 1,02-6,77) увеличения содержания β -липопротеинов в сыворотке крови при гипертонии (рис. 3). Полученные данные согласуются с многочисленными данными литературы (Скобелева, 1997; Garces, 2002; Виноградова 2006; Salminen et al., 2006; Morbois-Trabut et al., 2006; Jema et al., 2006). В работах этих авторов также отмечается ассоциация полиморфизмов $\epsilon 2\epsilon 3\epsilon 4$ гена APOE, HindIII-рестрикционного полиморфизма гена LPL, Gln192Arg гена PON I с повышением уровня ОХЛ и β -липопротеинов, вопрос об ассоциации генов AGT и ACE с уровнем липидов авторами не рассматривается.

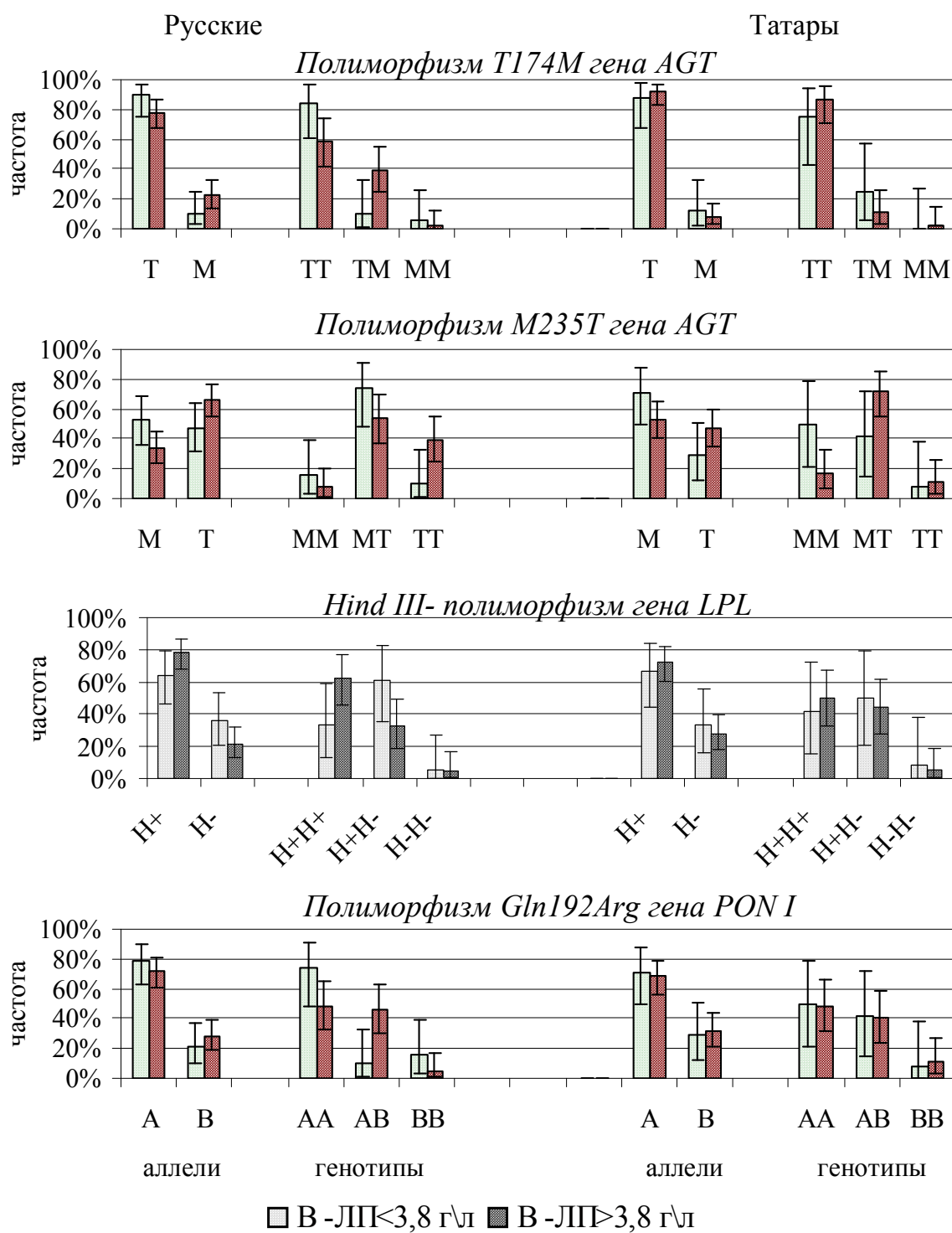


Рис. 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов AGT, LPL, PON1 в зависимости от уровня β – липопротеинов среди русских и татар.

Оценка связи полиморфных маркеров с возрастом манифестации гипертонической болезни

С целью выяснения возможного влияния генетического фона на возраст проявления основных клинических симптомов ГБ, нами проведен анализ

распределения частот аллелей и генотипов в группе сравнения и подгруппах больных с возрастом проявления ГБ до и после 45 лет среди русских и татар (рис. 4).

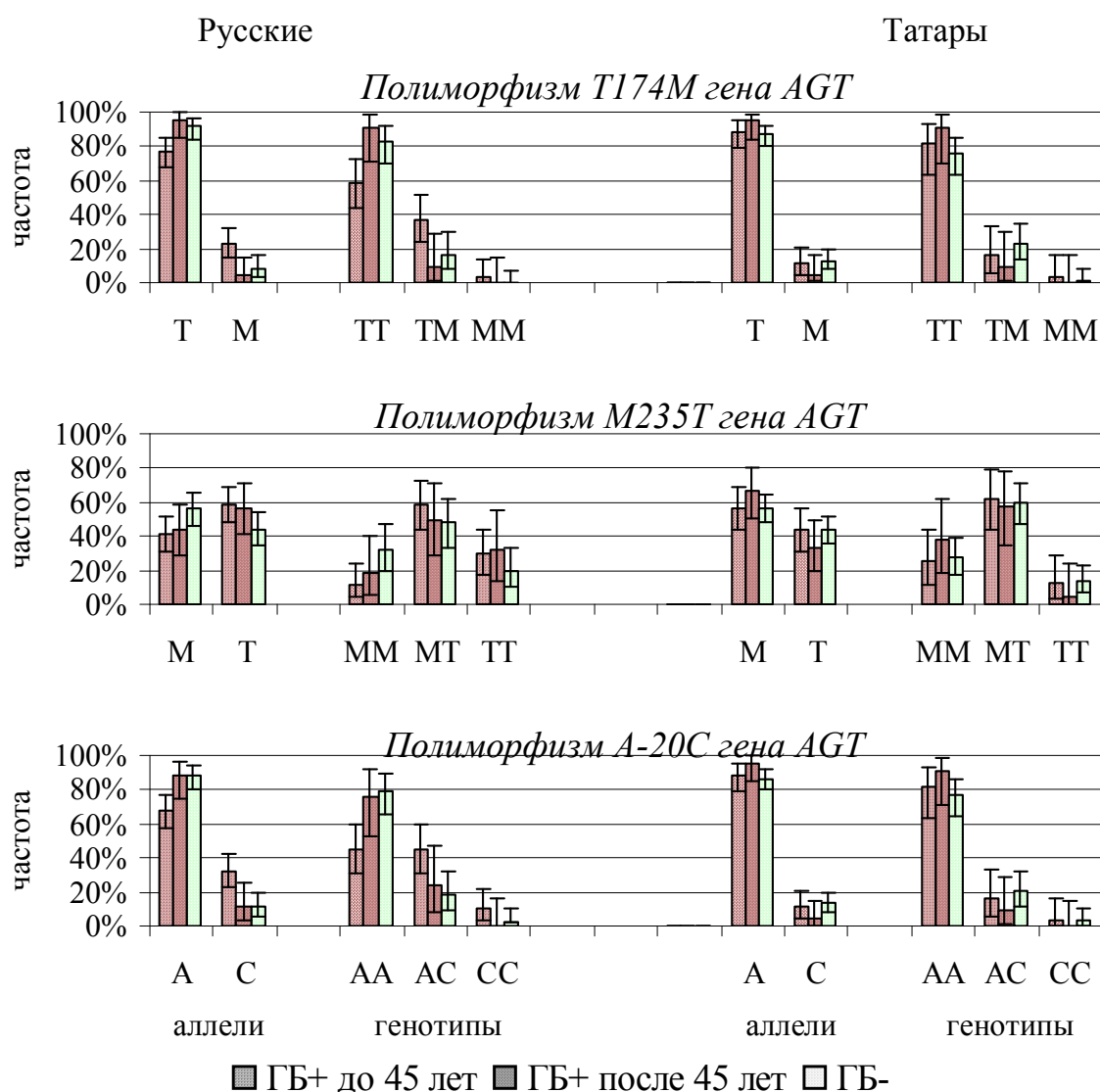


Рис. 4. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена AGT в зависимости от возраста манифестации заболевания (до и после 45 лет) среди русских и татар.

Согласно результатам анализа, в популяции русских с риском развития ГБ в возрасте до 45 лет ассоциируются аллель М (ОШ=3,07; ДИ_{ОШ} 1,30-7,26) и генотип ТМ (ОШ=2,85; ДИ_{ОШ} 1,12-7,22) полиморфизма Т174М, аллель Т полиморфного маркера М235Т гена AGT (ОШ=1,81; ДИ_{ОШ} 1,04-3,17), аллель С (ОШ=3,78; ДИ_{ОШ} 1,78-8,01) и генотип АС (ОШ=3,65; ДИ_{ОШ} 1,47-9,05) полиморфного локуса А-20С гена AGT. Таким образом, данные полиморфные

локусы являются не только маркерами предрасположенности к ГБ, но и более раннего проявления заболевания. В популяции татар генетическими маркерами повышенного риска развития ГБ в более молодом (до 45 лет) возрасте являются аллель e4 и генотип e3e4 полиморфного маркера e2e3e4 гена APOE (ОШ=3,79, ДИ_{ОШ} 1,55-9,22 и ОШ=3,11, ДИ_{ОШ} 1,10-8,79 соответственно) (рис. 5).

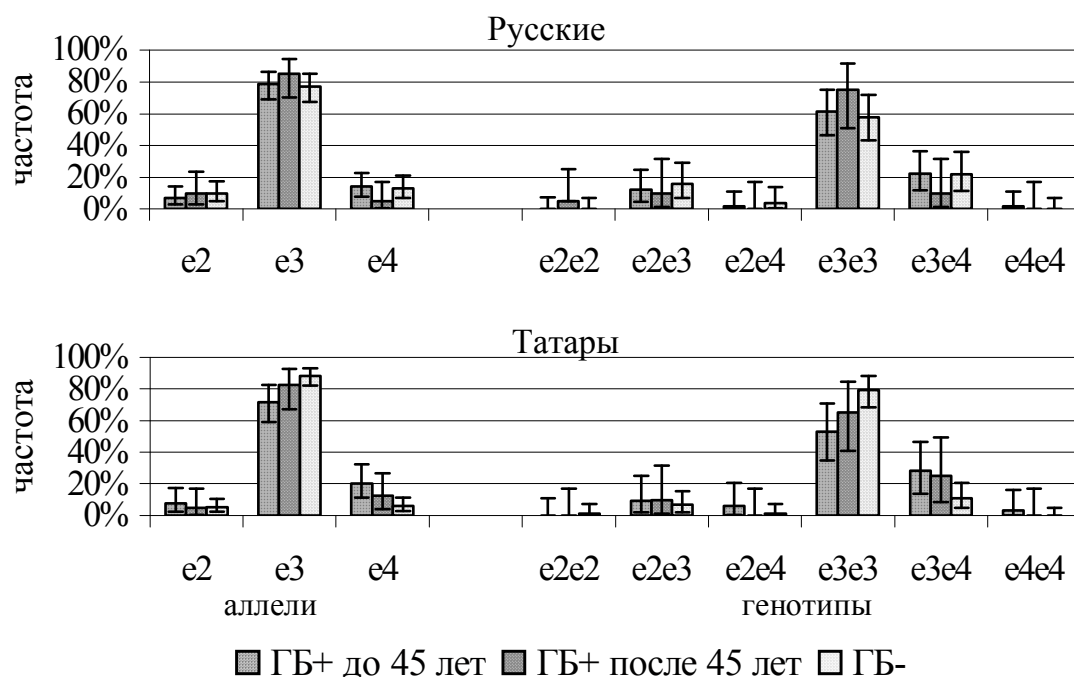


Рис. 5. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма e2e3e4 гена APOE в зависимости от возраста манифестации заболевания (до 45 лет и после 45 лет) среди русских и татар.

Анализ ассоциации с возрастом манифестации ГБ полиморфизма A2350G гена ACE, полиморфных маркеров генов метаболизма липидов LPL и PON1, а также полиморфного локуса eNOS4a/b гена эндотелиальной NO-синтазы показал отсутствие влияния данных полиморфизмов на более раннее проявление клинических признаков гипертонической болезни.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сложном патогенезе гипертонической болезни, в основе которой лежит взаимодействие наследственной предрасположенности с определенными факторами риска. Влияние генетического полиморфизма на риск развития данного заболевания показано для многих популяций мира, но, в силу мультифакторности гипертонической болезни, для каждой конкретной группы населения

существует свой определенный набор молекулярно-генетических маркеров предрасположенности.

В нашем исследовании показана роль гена ангиотензиногена и аполипопротеина Е в формировании риска развития гипертонической болезни у представителей двух этнических групп Республики Татарстан: русских и татар.

ВЫВОДЫ

1. Маркером генетической предрасположенности к гипертонической болезни в популяции татар является аллель ϵ_4 полиморфизма $\epsilon_2\epsilon_3\epsilon_4$ гена APOE (ОШ=2,79), тогда как аллель ϵ_3 и генотип $\epsilon_3\epsilon_3$ носят протективный характер (ОШ=0,48 и 0,42 соответственно).

2. В популяции русских с риском развития гипертонической болезни ассоциированы аллель С и генотип АС полиморфизма А-20С гена AGT (ОШ=2,51 и 2,55 соответственно), аллель А и генотип АА напротив снижают вероятность развития заболевания (ОШ=0,39 и 0,34).

3. В популяции русских маркерами предрасположенности к гипертонической болезни являются сочетания аллелей 174М-235Т-(-20С) и Т174-235Т-(-20С) полиморфных маркеров Т174М, М235Т, А-20С гена AGT (ОШ=3,2 и 2,09 соответственно), в то время как гаплотип Т174-М235-(А-20) снижает риск заболевания (ОШ=0,67).

4. В обеих исследованных популяциях показано отсутствие связи между полиморфизмом генов AGT, ACE, APOE, LPL, PON I и повышением уровня артериального давления при гипертонической болезни.

5. В популяции русских повышение уровня общего холестерина ($>5,2$ ммоль/л) ассоциировано с генотипом $\epsilon_3\epsilon_4$ ($\epsilon_2\epsilon_3\epsilon_4$) гена APOE (ОШ=5,22); β -липопротеинов ($>3,8$ г/л) – с генотипами ТМ (Т174М), ТТ (М235Т) гена AGT, Н+Н+ (Hind III-полиморфизм) гена LPL, АВ (Gln192Arg) гена PON I (ОШ=5,55; 5,44; 3,3 и 7,34 соответственно).

6. Повышенный уровень общего холестерина ($>5,2$ ммоль/л) в популяции татар ассоциирован с генотипами Н+Н+ (Hind III-полиморфизм) гена LPL, 4a/b

(eNOS4a/b) гена NOS3 (ОШ=3,74 и 4,95 соответственно); отрицательная ассоциация с повышением уровня β -липопротеинов установлена для генотипов MM (M235T) гена AGT, AA (A2350G) гена ACE, что позволяет рассматривать эти генотипы в качестве протективных факторов (ОШ=0,20 и 0,11 соответственно)

7. Более раннее развитие гипертонической болезни (до 45 лет) в популяции татар выявлено у носителей генотипа e3e4 (e2e3e4) гена APOE (ОШ =3,11), в популяции русских - у носителей генотипов TM (T174M), AC (A-20C), аллеля T (M235T) гена AGT (ОШ =2,85; 3,65 и 1,81 соответственно).

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

1. Андреева, М.Г. Исследование полиморфизма гена ангиотензиногена у больных эссенциальной гипертензией / М.Г. Андреева, А.Н. Аскарова, **Р.Г. Мухамадиева (Газизова)** // Материалы международной научно-практической конференции «Современная техника и технологии в медицине и биологии».- Новочеркасск, 2001 г. – С.4.
2. Андреева, М.Г. Изучение роли наследственности в развитии артериальной гипертензии / М.Г. Андреева, А.Н. Аскарова, **Р.Г. Мухамадиева** // Материалы II Российской конференции молодых ученых: Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины.- Москва, 2001. – С.246.
3. Андреева, М.Г. Генетическая предрасположенность к артериальной гипертензии у жителей основных этнических групп г. Казани – татар и русских / М.Г. Андреева, И.А. Латфуллин, А.Н. Аскарова, **Р.Г. Мухамадиева** // Материалы II Всероссийской конференции «Профилактическая кардиология».- Саратов, 2002. – С.104-105.
4. **Мухамадиева, Р.Г.**, Наследственные факторы в развитии первичной артериальной гипертензии / **Р.Г. Мухамадиева**, М.Г. Андреева, А.Н. Аскарова // IV Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов, Казань. Тез. докл. / Под ред. А.В.Ференца. – Казань, 2002. – С.9.

5. Андреева, М.Г. Влияние генотипа на выбор терапии при артериальной гипертонии / М.Г. Андреева, И.А. Латфуллин, А.Н. Аскарова, **Р.Г. Мухамадиева** // Врач.-2002.- №9. – С.27-28.
6. **Мухамадиева, Р.Г.** Изучение роли полиморфизма гена ангиотензиногена в генетической предрасположенности к гипертонической болезни// Итог. науч. студ. конф. 2001 года / Тез. докл. Казань: Казанский государственный университет им. В.И.Ульянова-Ленина, 2002. – С.14.
7. **Мухамадиева, Р.Г.** Изучение роли наследственности в развитии артериальной гипертензии / **Р.Г. Мухамадиева**, М.Г. Андреева, А.Н. Аскарова // Биология-наука XXI века: сб. тез / 6-я Пущинская школа-конференция молодых ученых.- Пущино, 2002. – Т.1. – С.116-117.
8. Андреева, М.Г. Возможность генетической предрасположенности к развитию артериальной гипертонии / М.Г. Андреева, И.А. Латфуллин, **Р.Г. Мухамадиева** // Материалы I съезда кардиологов Приволжского и Уральского Федеральных округов Российской Федерации. - Пермь, 2003. – С.17.
9. Андреева, М.Г. Определение наследственной предрасположенности к артериальной гипертензии с целью проведения ее первичной профилактики/ М.Г. Андреева, И.А. Латфуллин, **Р.Г. Мухамадиева** // Научно-практическая конференция «Пути снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний». Сборник трудов.- Москва, 2003. – С.8.
10. **Мухамадиева, Р.Г.** Артериальная гипертензия и молекулярные варианты гена ангиотензиногена жителей Республики Татарстан / **Р.Г. Мухамадиева**, М.Г. Андреева, А.Н. Аскарова // Биология-наука XXI века: сб. тез / 7-я Пущинская школа-конференция молодых ученых.- Пущино, 2003. – Т.1. - С.34.
11. **Мухамадиева, Р.Г.** Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы / **Р.Г. Мухамадиева**, М.Г. Андреева, А.Н. Аскарова // Новая Геометрия Природы: сб. науч. тр. / Международная науч. конф.- Казань.- 2003. – Т.II. – С.234-241.
12. Латфуллин, И.А. Эволюция взглядов на патогенез и терапию артериальной гипертензии с точки зрения генетической предрасположенности к

развитию заболевания / И.А. Латфуллин, М.Г. Андреева, А.Н. Аскарова, **Р.Г. Мухамадиева** // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2003. –Т.2.- №2. – С.28-32.

13. **Мухамадиева, Р.Г.** Исследование полиморфизма в промоторном участке гена ангиотензиногена на связь с гипертонической болезнью / **Р.Г. Мухамадиева**, И.Г. Овод, М.Г. Андреева, А.Н. Аскарова // Биология-наука XXI века: сб. тез / 8-я Международная Пущинская школа-конференция молодых ученых.- Пущино, 2004. – С. 123.

14. **Газизова, Р.Г.** Роль полиморфного маркера M235T гена ангиотензиногена в развитии гипертонической болезни / **Р.Г. Газизова**, М.Г. Андреева, А.Н. Аскарова // IX Всероссийская научно-практическая конференция «Молодые ученые в медицине». Тезисы докладов.- Казань, 2004. – С.121.

15. **Газизова, Р.Г.** Генетическое исследование предрасположенности к артериальной гипертензии среди жителей Республики Татарстан / **Р.Г. Газизова**, М.Г. Андреева, А.Н. Аскарова // IX Всероссийская научно-практическая конференция «Молодые ученые в медицине». Тезисы докладов.- Казань, 2004. – С.120.

16. **Газизова, Р.Г.** Ассоциация полиморфных вариантов гена ангиотензиногена с развитием гипертонической болезни / **Р.Г. Газизова**, Н.И. Акберова, А.Н. Аскарова // Постгеномная эра в биологии и проблемы биотехнологии: Мат. научно-прак. конф. Казань, 17-18 июня 2004 г. Тр. мол. уч. / Под ред. Р.Г. Василовой. – М.: «Русская панорама», 2004. – С.43.

17. **Газизова, Р.Г.** Ассоциации полиморфизмов генов предрасположенности к гипертонической болезни среди русских и татар Республики Татарстана / **Р.Г. Газизова**, И.И. Ибрагимова, А.Н. Аскарова // Ученые записки Казанского государственного университета. – 2005. – Т.147. – №3. - С56-69.

18. Ibragimova, I.I. Association of angiotensinogen gene polymorphisms with the development of arterial hypertension among Tatar and Russian population / I.I.

Ibragimova, R.G. Gazizova, A.N. Ascarova // abstracts / Human Genome Meeting HGM2005. – Kyoto (Japan), 2005. – P.76.

19. **Газизова, Р.Г.** Связь полиморфизмов T174M и A-20C гена ангиотензиногена с гипертонической болезнью среди русских и татар Татарстана / **Р.Г. Газизова, И.И. Ибрагимова, А.Н. Аскарова** // Материалы V съезда Российского общества медицинских генетиков. Медицинская генетика.- 2005.- №4. – С.171.

20. Ибрагимова, И.И. Ассоциация полиморфизма G2350A гена ангиотензин-превращающего фермента с гипертонической болезнью / И.И. Ибрагимова, **Р.Г. Газизова, А.Н. Аскарова** // Материалы V съезда Российского общества медицинских генетиков. Медицинская генетика.-2005.- №5. – С.193.

21. Андреева, М.Г. О роли наследственных факторов в развитии гипертонической болезни / М.Г. Андреева, А.Н. Аскарова, И.А. Латфуллин, **Р.Г. Мухамадиева** // Кардиолог. – 2005.- №10. – С.48-50.

22. Исмагилова, Р.К., Полиморфизм генов-кандидатов предрасположенности к атеросклерозу / Р.К. Исмагилова, И.И. Ибрагимова, О.А. Кравцова, И.М. Камалетдинова, **Р.Г. Газизова** // Биосистемы: организация, поведение и управление. Материалы 60-й научной студенческой конференции биологического факультета. Н.Новгород: ННГУ, 2007. – С.29-30.